

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. März 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/17519 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/07,  
A61P 39/06, 17/16

STAHL, Wilhelm [DE/DE]; Luegallee 6, 40545 Düsseldorf (DE). HEINRICH, Ulrike [DE/DE]; Altarhof 6, 58300 Wetter (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08435

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. August 2000 (30.08.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, JP, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 42 774.7 8. September 1999 (08.09.1999) DE

**Veröffentlicht:**

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): COGNIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Henkelstr. 67, 40589 Düsseldorf (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GÄRTNER, Christine [DE/DE]; Gotenstrasse 3, 40225 Düsseldorf (DE).



WO 01/17519 A1

(54) Title: SUNSCREEN AGENT FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) Bezeichnung: SONNENSCHUTZMITTEL ZUR ORALEN AUFNAHME

(57) Abstract: The invention relates to preparations for oral administration, comprising a defined ratio of  $\beta$ -carotene, lutein and lycopine. The invention also relates to methods for increasing the light protection factor of the skin and delaying the ageing process of the skin, in addition to the use of said preparations.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen werden Zubereitungen zur oralen Aufnahme, die  $\beta$ -Carotin, Lutein und Lycopin einem definierten Verhältnis zueinander enthalten, Verfahren zur Erhöhung des Lichtschutzfaktors der Haut sowie zur Verzögerung des Alterungsprozesses der Haut sowie die Verwendung dieser Zubereitungen.

## SONNENSCHUTZMITTEL ZUR ORALEN AUFNAHME

**Gebiet der Erfindung**

Die vorliegende Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der oralen Sonnenschutzmittel und betrifft eine Mischung aus  $\beta$ -Carotin, Lutein und Lycopin.

**Stand der Technik**

Unter dem Einfluß von Sonnenstrahlung kommt es zur Pigmentierung normaler Haut durch die Bildung von Melanin. Dabei ruft die Bestrahlung mit langwelligem UV-A Licht die Dunkelung der in der Epidermis bereits vorhandenen Melaninkörper hervor, ohne daß schädigende Folgen zu erkennen sind, während die kurzwellige UV-B Strahlung die Bildung neuen Melanins bewirkt. Ehe das schützende Pigment jedoch gebildet werden kann, unterliegt die Haut der Einwirkung der ungefilterten Strahlung, die je nach Expositionsdauer zu Hautrötungen (Erythemen), Hautentzündungen (Sonnenbrand) oder gar Brandblasen führen kann. Die mit derartigen Hautläsionen verbundenen Belastungen des Organismus, beispielsweise im Zusammenhang mit der Ausschüttung von Histaminen, kann zusätzlich zu Kopfschmerzen, Mattigkeit, Fieber, Herz- und Kreislaufstörungen und dergleichen führen. Daneben können Langzeitexpositionen zu kumulativer DNA-Schädigung führen, die in Hautkrebs resultieren kann. Für den Verbraucher, der sich vor den schädlichen Aspekten der Sonneneinstrahlung schützen will, stehen prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Verfügung: zum einen der Schutz der Haut durch topische Applikation von kosmetischen Mitteln, die UV-Lichtschutzfilter enthalten, zum anderen die Erhöhung des Eigenlichtschutzfaktors der Haut durch orale Aufnahme von geeigneten Verbindungen.

Die europäische Patentanmeldung **EP 0 712 630 A2** (JBC Cosmetics) beschreibt eine Zubereitung zur oralen Aufnahme, die ein Carotinoid, ein Tocopherol, Ascorbinsäure sowie Selen enthält. Diese Zubereitung dient der Bräunung der Haut sowie der Prävention von Sonnenallergien (Photodermatosen). Als Carotinoide werden  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin sowie Lycopin in Dosen von 60 bis 150 mg pro Tag eingesetzt.

Die französische Patentanmeldung **FR 2 698 268 A1** (L'Oréal) beschreibt eine Zusammensetzung zur oralen Aufnahme durch den Menschen, die Tyrosin und/oder Phenylalanin, ein Kupfersalz sowie eine Mischung von Vitaminen enthält. Als Vitamine können Carotine, Vitamine E, Niacin sowie Vitamin C eingesetzt werden. Als Carotine werden genannt  $\alpha$ -,  $\beta$ - sowie  $\gamma$ -Carotin und Lycopin, welches in Dosen von 5 bis 50 mg eingesetzt werden kann. Die Zubereitung dient zum Schutz der Haut vor den schädlichen Einflüssen der UV-Strahlung.

## 2.

Sonnenschutzmittel zur topischen Applikation, bei denen synthetischen Lichtschutzfilter durch Substanzen natürlichen Ursprungs ersetzt werden, sind in **EP 0 747 039 A2** (SA.FO.SA.) beschrieben. Diese Sonnenschutz-Zubereitungen enthalten eine Mischung von Aminosäuren, Vitaminen und/oder Provitaminen, Nucleoderivaten sowie Gemüseextrakten und sind in Form von Gels, Cremes oder Ölen einsetzbar.

Die internationale Anmeldung **WO 97/47278** (Laboratoires Oenobiol.) beansprucht eine Mischung zur oralen Aufnahme enthaltend

- (a) zumindest ein natürliches Carotinoid mit Provitamin A Charakter (entweder  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Carotin)
- (b) zumindest ein natürliches Carotinoid ohne Provitamin A Charakter (Lycopin)
- (c) sowie ein weiteres Carotinoid, ausgewählt aus der Gruppe Zeaxanthin, Cryptoxanthin und Lutein,

wobei das Verhältnis von (a) zum (b) 0,95:1 bis 1:50 beträgt.

Diese Anmeldung beschreibt in Beispiel 1 eine Zusammensetzung aus 2,86 mg  $\beta$ -Carotin und 3 mg Lycopin. Die Mischung enthält weiterhin 0,07 mg Lutein als Nebenkompente der  $\beta$ -Carotinquelle.

Aus dem Stand der Technik sind demnach eine Vielzahl von Mitteln zur oralen Aufnahme bekannt, die den Lichtschutzfaktor der Haut erhöhen sollen. Die Mehrzahl dieser Mittel basiert auf  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Carotin. Seit Studien vorliegen, die eine Supplementierung von  $\beta$ -Carotin mit einer erhöhten Inzidenz von Lungenkrebs in Verbindung bringen (**ATBC Studie**, The New England Journal of Medicine, 1994, 330, 1029-1035 und **CARET Studie**, G.S. Omenn et al., The New England Journal of Medicine, 1996, 334, 1150-1155) besteht das Bedürfnis nach einem Ersatz bzw. einem Teilersatz von  $\beta$ -Carotin in bekannten oralen Lichtschutzmitteln.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, verbesserte Lichtschutzmittel zur oralen Aufnahme zu entwickeln. Insbesondere sollte gegenüber bekannten Lichtschutzmitteln ein Anteil von  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Carotin durch andere, mindestens ebenso wirksame Stoffe ersetzt werden. Die Anforderungen an diese Ersatzstoffe sind hoch, neben der vergleichbaren oder besseren Lichtschutzwirkung muß die toxikologische Unbedenklichkeit ebenso wie die einfache Handhabung und Formulierbarkeit der Substanzen gegeben sein. Darüber hinaus wäre es wünschenswert, wenn diese Stoffe natürlichen Ursprungs sind. Neben der Erhöhung des Lichtschutzfaktors der Haut ist es weiterhin wünschenswert, daß die Lichtschutzmittel zusätzlich die Hautalterung verzögern.

Beschreibung der Erfindung

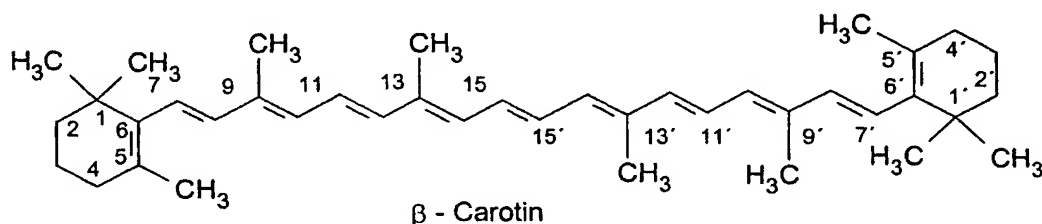
Gegenstand der Erfindung sind Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend

- (a)  $\beta$ -Carotin
- (b) Lutein
- (c) Lycopin

in einem Gewichtsverhältnis von (a) : (b) : (c) von 1: (0,5 – 1,5) : (0,5 – 1,5)

in einem für die orale Aufnahme geeigneten Träger.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch orale Aufnahme der erfindungsgemäßen Zubereitungen eine Erhöhung des Lichtschuttfaktors der Haut erzielt wird und gleichzeitig die Hautalterung verzögert wird. Die Mischungen sind für die orale Aufnahme toxikologisch unbedenklich und hinsichtlich der Formulierung problemlos. Überraschenderweise wurde gefunden, daß gerade die Mischung dieser 3 Carotinoide in dem beanspruchten Verhältnis zueinander besonders geeignet ist, den Lichtschuttfaktor der Haut zu erhöhen sowie den Alterungsprozeß der Haut zu verzögern. Im Gegensatz zu den Mischungen der WO 97/47278 zeigen die erfindungsgemäßen Mischungen eine deutlich verbesserte Erhöhung des Lichtschuttfaktors der Haut.

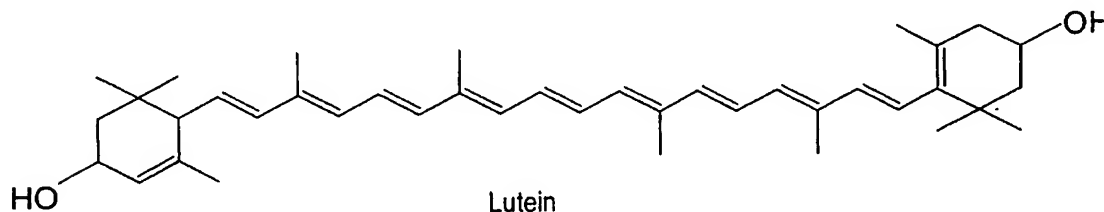
 $\beta$ -Carotin

Unter  $\beta$ -Carotin ist ein 11-fach ungesättigtes Tetraterpen zu verstehen. Das chemische Grundgerüst besteht aus 9 konjugierten Doppelbindungen und zwei  $\beta$ -Ionon-Ringstrukturen an den Moleküleenden, bei denen die Doppelbindungen des  $\beta$ -Iononsystems in Konjugation mit dem ungesättigten System der Polyenkette stehen. Die Doppelbindungen können sich in trans-Stellung befinden (trans- $\beta$ -Carotin,  $\beta,\beta$ -Carotin, Provitamin A) bzw. in cis-Stellung (beispielsweise 9-cis- $\beta$ -Carotin und 13-cis- $\beta$ -Carotin). Unter  $\beta$ -Carotin im Sinne der vorliegenden Erfindung werden sowohl die cis- als auch die trans-Isomere des  $\beta$ -Carotins zusammengefaßt. Das  $\beta$ -Carotin kann sowohl durch Extraktion aus pflanzlichen Quellen (beispielsweise Möhren u. anderem Gemüse, Palmöl) oder aus tierischen Materialien, Bakterien und/oder Algen (insbesondere aus der Alge Dunaliella Salina), auf mikrobiologischem Wege oder synthetisch über Vitamin A (Retinol)

gewonnen werden. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von  $\beta$ -Carotin, das durch Extraktion aus Algen gewonnen wurden, insbesondere durch Extraktion aus der Alge *Dunaliella salina*, das unter dem Handelsnamen Betatene<sup>®</sup> erhältlich ist.

#### Lutein

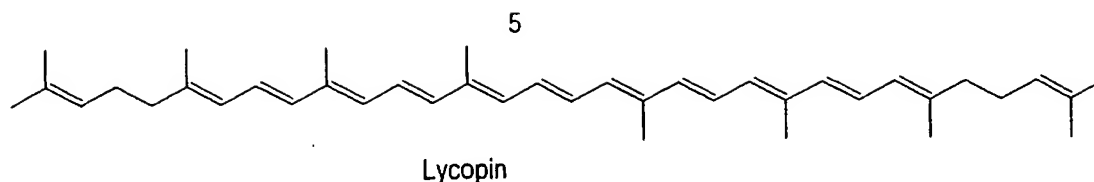
Unter Lutein werden im Sinne der vorliegenden Erfindung sowohl Lutein [= (3R,3'R,6'R)- $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin-3,3'-diol; C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>O<sub>2</sub>; MG. 568,85] als auch die Fettsäureester des Luteins zusammengefaßt. Als Fettsäureester sind Ester der Palmitinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure, Laurinsäure sowie der Ölsäure geeignet, wobei sowohl Mono- als auch Diester in Frage kommen sowie Mischformen (wie z.B. Luteinmyristatpalmitat).



Lutein sowie seine Fettsäureester können sowohl durch Extraktion aus pflanzlichem Material (beispielsweise aus *Tagetes erecta* Arten (Studentenblume), Brennesselblättern, Luzerne (z.B. Alfalfa), Palmöl), durch Extraktion aus tierischem Material (z.B. Eidotter) sowie aus Bakterien oder Algen gewonnen werden. Besonders bevorzugt ist Lutein, das durch Extraktion aus Pflanzen gewonnen wurden, insbesondere Lutein, das durch Extraktion aus *Tagetes erecta* Arten gewonnen wurden und unter dem Handelsnamen Xangold<sup>®</sup> erhältlich ist.

#### Lycopin

Unter Lycopin werden im Sinne der vorliegenden Erfindung sowohl das all trans Isomer ( $\psi$ , $\psi$ -Carotin, C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>, MG. 536,85) als auch die cis-Isomere (wie z.B. 5-cis-, 9-cis-, 13-cis- und 15-cis Lycopin) zusammengefaßt. Lycopin kann durch Extraktion aus Pflanzen (Tomate (*Solanum lycopersicum*), Hagebutte u.a. Früchten, Pfifferlingen (*Cantharellus cibarius*)) sowie durch Extraktion aus tierischem Material erhalten werden. Des weiteren kann Lycopin durch Synthese oder Extraktion aus Mikroorganismen (fermentative Gewinnung) erhalten werden. Besonders bevorzugt ist der Einsatz von Lycopin, welches durch Fermentation oder mittels Extraktion aus Pflanzen gewonnen wurde.



Erfindungswesentlich ist das Verhältnis der einzelnen Komponenten zueinander: Überraschenderweise wurde gefunden, daß beim Vorliegen der Komponenten (a), (b) und (c) in einem Verhältnis von (a) : (b) : (c) von 1 : (0,5-1,5) : (0,5-1,5) Zubereitungen erhalten werden, die gegenüber denen des Standes der Technik eine besonders wirksame Erhöhung des Lichtschutzfaktors der Haut bewirken. Besonders bevorzugt sind Zubereitungen mit einem Verhältnis von (a) : (b) : (c) von 1 : (0,5-1,0) : (0,5-1,0), insbesondere 1,0:1,0:1,0 sowie einem Verhältnis von 1: 0,5:0,5 sowie 1: 0,75:0,75.

#### Für die orale Aufnahme geeignete Träger

Ein wesentlicher Bestandteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist der für die orale Aufnahme geeignete Träger. Dieser dient zum einen zum Lösen bzw. Dispergieren der erfindungsgemäßen Carotinoidmischung, vorzugsweise unterstützt er darüber hinaus die Resorption der Carotinoide aus dem Gastrointestinaltrakt. Prinzipiell sind als Träger alle Stoffe geeignet, die diese Funktionen erfüllen und toxikologisch unbedenklich sind. Beispielsweise seien hier genannt alle Speiseöle (insbesondere Sojaöl), wie Pflanzen- und Fischöle, die gegebenenfalls teilweise gehärtet sein können, des weiteren Träger auf Basis tierischer Produkte wie beispielsweise Gelatine. Des weiteren sind als Trägermaterialien beispielsweise Gummi arabicum, Saccharose, Lipide, Mono- und Diglyceride sowie Maltodextrine geeignet. Wird als Trägermaterial Wasser eingesetzt, ist die Verwendung eines geeigneten Emulgators (beispielsweise Lecitine, Sorbitanmonolaurate) üblich.

Die orale Zufuhr kann beispielsweise als Lösung, Öl, Emulsion, Suspension oder Dispersion erfolgen, geeignete Trägerformen sind beispielsweise Kapseln oder Tabletten. Üblicherweise liegen die erfindungsgemäßen Zubereitungen in Form von Weichgelatinekapseln vor.

Üblicherweise werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen hergestellt, indem man eine Vormischung aus  $\beta$ -Carotin, Lutein und Lycopin herstellt und diese dann zusammen mit dem Trägermaterial verkapselt.

Die vorliegende Erfindung umfaßt die Erkenntnis, daß die erfindungsgemäßen Zubereitungen Lebensmitteln zugesetzt werden können und die so angereicherten Lebensmittel als Träger für die orale Aufnahme dienen.

Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin die Erkenntnis, daß den erfindungsgemäßen Zubereitungen übliche Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbylpalmitat (E 304), Mischtocopherole (E306), Zitronensäure (E 330) oder L-Ascorbinsäure (E 300) zugesetzt werden können.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen mindestens einen weiteren Stoff, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von  $\alpha$ -Carotin, Astaxanthin,  $\alpha$ -Cryptoxanthin,  $\beta$ -Cryptoxanthin, Zeaxanthin, Phytoen, Phytofluen,  $\gamma$ -Carotin und Neurosporin.

Die systematischen Namen der erwähnten Stoffe lauten wie folgt:

$\alpha$ -Carotin	$\beta, \epsilon$ -Carotin
Astaxanthin	(3S,3'S)-3,3'-Dihydroxy- $\beta, \beta'$ -carotin-4,4'-dion
$\alpha$ -Cryptoxanthin	(3R)- $\beta, \epsilon$ -Carotin-3-ol
$\beta$ -Cryptoxanthin	(3R)- $\beta, \beta$ -Carotin-3-ol
Zeaxanthin	(3R,3'R)- $\beta, \beta$ -Carotin-3,3'-diol
Phytoen	7,8,11,12,7', 8',11',12' - Octahydro- $\psi, \psi$ - carotin
Phytofluen	7,8,11,12,7', 8',- Hexahydro- $\psi, \psi$ - carotin
$\gamma$ -Carotin	$\beta, \psi$ -Carotin
Neurosporin	7,8,- $\psi, \psi$ -Carotin

Besonders bevorzugt ist der Einsatz von  $\alpha$ -Carotin.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch orale Aufnahme von Zubereitungen, enthaltend (a)  $\beta$ -Carotine, (b) Lutein und (c) Lycopin in einem Gewichtsverhältnis von (a) : (b) : (c) von 1: (0,5 - 1,5) : (0,5 - 1,5) in einem für die orale Aufnahme geeigneten Träger der Lichtschuttfaktor der menschlichen Haut erhöht wird. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Erhöhung des Lichtschuttfaktors der menschlichen Haut, dadurch gekennzeichnet, daß man die erfindungsgemäßen Zubereitungen durch orale Aufnahme zuführt.

Zur Ermittlung des Lichtschuttfaktors der Haut sind alle dem Fachmann geläufigen Methoden geeignet, wie beispielsweise die Bestimmung der minimale Erythemwirksamkeit (MED), wie sie von der COLIPA beschrieben wird. Weitere Methoden sind die Bestimmung des Melaningehaltes sowie der Konzentration der Carotinoide in der Haut mittels Reflektionsspektrometrie und/oder HPLC sowie die chromometrische Bestimmung der Farbe der Haut (a-, b-, L-Werte). Eine Beschreibung

dieser Methoden findet sich beispielsweise in **Biochemistry and Molecular Biology International**, 42, No. 5, 1997, S. 1023-1033.

Die Dauer der Supplementierung richtet sich üblicherweise nach dem bereits vorhandenen Lichtschuttfaktor der Haut sowie der individuell sehr unterschiedlichen Resorptionskapazität. Sie kann mehrere Tage, mehrere Wochen aber auch mehrere Monate oder Jahre durchgeführt werden. Da die erfindungsgemäßen Zubereitungen toxikologisch unbedenklich sind, ist auch eine Supplementierung von unbegrenzter Dauer möglich, wie sie beispielsweise bei Personen, die vermehrt der UV-Strahlung ausgesetzt sind, wünschenswert ist.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch orale Aufnahme von Zubereitungen, enthaltend (a), (b) und (c) in einem Gewichtsverhältnis von 1 : (0,5-1,5) : (0,5-1,5) in einem für die orale Aufnahme geeigneten Träger der Alterungsprozess der menschlichen Haut verzögert wird. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Verzögerung des Alterungsprozesses der Haut, bei dem man die erfindungsgemäßen Zubereitungen durch orale Aufnahme zuführt.

Die Dauer der Supplementierung richtet sich üblicherweise nach dem Alterungszustand der Haut sowie der individuell sehr unterschiedlichen Resorptionskapazität. Sie kann mehrere Tage, mehrere Wochen aber auch mehrere Monate oder Jahre durchgeführt werden. Da die erfindungsgemäßen Zubereitungen toxikologisch unbedenklich sind, ist auch eine Supplementierung von unbegrenzter Dauer möglich.

Die Menge der Komponenten (a), (b) und (c) - ausgedrückt als Tagesdosis - liegt üblicherweise zwischen 1 und 40 mg pro Komponente, mit der Maßgabe, daß das Verhältnis von (a) : (b) : (c) bei 1 : (0,5 - 1,5) : (0,5 - 1,5) liegt. Bevorzugt sind Mengen von 2 bis 25 mg pro Komponente, insbesondere von 5 bis 10 mg pro Komponente. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können als Einzeldosis oder in Form von Teildosen über den Tag verteilt verabreicht werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung von Zubereitungen nach Anspruch 1 zur oralen Aufnahme zur Erhöhung des Lichtschuttfaktors der menschlichen Haut.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung von Zubereitungen nach Anspruch 1 zur oralen Aufnahme zur Verzögerung des Alterungsprozesses der menschlichen Haut.



## Beispiele

---

Die Untersuchungen zur Aufnahme von Carotinoiden und zur Photoprotektion wurden mit einem Panel, bestehend aus 36 hautgesunden Probanden mit Haut des Lichttyps II, nach Fitzpatrick und Pathak durchgeführt. Zu Beginn der 12-wöchigen Untersuchung wurden die Ausgangswerte für jeden Probanden ermittelt. Eine Zwischenuntersuchung fand nach 6 Wochen statt, die Abschlußuntersuchung nach 12 Wochen. Insgesamt wurden 3 Gruppen gebildet mit jeweils 12 Teilnehmern, die folgende Tagesdosen erhielten:

1. Gruppe: 25 mg Betatene ® (entspricht 24 mg  $\beta$ -Carotin)
2. Gruppe: 8,3 mg Betatene ® (entspricht 8 mg  $\beta$ -Carotin), 8 mg Lycopin, 8 mg Lutein (Xangold™)
3. Gruppe: Placebo-Kapseln

Die Carotinoide wurden in Weichgelatine kapsel mit 140 mg Sojaöl verabreicht.

Die Konzentration an  $\beta$ -Carotin, Lycopin sowie Lutein in der Haut wurde mit Hilfe der Reflektionspektrometrie bestimmt. Diese wurden jeweils an einer Fläche von 1cm<sup>2</sup> an der Stirn, am Handrücken, an der Handinnenseite, der Unterarminnenseite sowie am Rücken durchgeführt. Die Farbveränderung der Haut wurde während der Supplementierung durch ein Minolta-Chromameter (L-, a-, b-System) in Hautrötung (a-Werte), Gelbanteil (b-Werte) und Hautelligkeit (L-Werte) differenziert. Die Konzentration an  $\beta$ -Carotin, Lycopin sowie Lutein im Serum wurde mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und stellen die Mittelwerte für das Probandenpanel nach Abschluß der Untersuchung dar; die photoprotektive Wirkung wird gegenüber dem Blindwert (d.h. keine Zugabe von Carotinoiden, Gruppe 3) angegeben.

**Tabelle 1**  
Photoprotektive Wirkung

Gruppe	Carotinoide (tägliche Dosis)	Photoprotektion [%-rel.]
1	$\beta$ -Carotin (24 mg)	200
2	$\beta$ -Carotin (8 mg), Lycopin (8 mg) und Lutein (8 mg)	270
3	Kontrollgruppe ohne Carotinoide	100

Man erkennt, daß gegenüber dem Blindwert (Gruppe 3) bei Dosierung der Betatenemischung ( $\beta$ -Carotin) die Photoprotektion der Haut verdoppelt wird (Gruppe 1). Setzt man Mischungen von Betatene ( $\beta$ -Carotin) und Lutein und Lycopin ein, kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Photoprotektion (Gruppe 2). Die Ergebnisse der Gruppe 2 machen deutlich, daß es sich hierbei nicht um eine additive Wirkung handelt, da die gleiche Menge  $\beta$ -Carotin (Gruppe 3) diese protektive Wirkung nicht erreicht.

## Patentansprüche

---

1. Zubereitungen zur oralen Aufnahme, enthaltend
  - (a)  $\beta$ -Carotin
  - (b) Lutein
  - (c) Lycopinin einem Gewichtsverhältnis von (a) : (b) : (c) von 1: (0,5 – 1,5) : (0,5 – 1,5)  
in einem für die orale Aufnahme geeigneten Träger.
2. Zubereitungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie mindestens einen weiteren Stoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die gebildet wird von  $\alpha$ -Carotin, Astaxanthin,  $\alpha$ -Cryptoxanthin,  $\beta$ -Cryptoxanthin, Zeaxanthin, Phytoen, Phytofluen,  $\gamma$ -Carotin und Neurosporin.
3. Verfahren zur Erhöhung des Lichtschuttfaktors der menschlichen Haut, **dadurch gekennzeichnet**, daß man dem menschlichen Körper Zubereitungen, enthaltend
  - (a)  $\beta$ -Carotin
  - (b) Lutein
  - (c) Lycopinin einem Gewichtsverhältnis von (a) : (b) : (c) von 1: (0,5 – 1,5) : (0,5 – 1,5)  
in einem für die orale Aufnahme geeigneten Träger durch orale Aufnahme zuführt.
4. Verfahren zur Verzögerung des Alterungsprozesses der menschlichen Haut, **dadurch gekennzeichnet**, daß man dem menschlichen Körper Zubereitungen, enthaltend
  - (a)  $\beta$ -Carotin
  - (b) Lutein
  - (c) Lycopinin einem Gewichtsverhältnis von (a) : (b) : (c) von 1: (0,5 – 1,5) : (0,5 – 1,5)  
in einem für die orale Aufnahme geeigneten Träger durch orale Aufnahme zuführt.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und/oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Zubereitungen

1 bis 40 mg (a)  $\beta$ -Carotin

1 bis 40 mg (b) Lutein

1 bis 40 mg (c) Lycopin

als Tagesdosis enthalten mit der Maßgabe, daß das Verhältnis von (a) : (b) : (c) bei 1 : (0,5 – 1,5) : (0,5 – 1,5) liegt.

6. Verwendung von Zubereitungen nach Anspruch 1 zur oralen Aufnahme zur Erhöhung des Lichtschuttfaktors der menschlichen Haut.
7. Verwendung von Zubereitungen nach Anspruch 1 zur oralen Aufnahme zur Verzögerung des Alterungsprozesses der Haut.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08435

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/07 A61P39/06 A61P17/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	EP 0 981 969 A (BASF AG) 1 March 2000 (2000-03-01) claims 1-14 page 3, paragraph 19 - paragraph 20 ---	1,2
X	WO 99 18814 A (QUEST INTERNATIONAL B.V.) 22 April 1999 (1999-04-22) examples 1-3,5 claims 1-23 ---	1,2
A	FR 2 749 757 A (LABORATOIRE OENOBIOL SA) 19 December 1997 (1997-12-19) claims 1-8 --- <div style="text-align: center;">-/--</div>	1-7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&amp;* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">18 December 2000</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">02/01/2001</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Siatou, E</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/08435

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ANONYMOUS: "LUTEIN LYCOPENE CAROTENE COMPLEX VEGICAPS"</p> <p>INTERNET ARTICLE, 'Online!</p> <p>3 March 1998 (1998-03-03), XP002125651</p> <p>Retrieved from the Internet:</p> <p>&lt;URL:http://www.solgar.com/online_reference/beta_carotene/lutein.html&gt;</p> <p>'retrieved on 1999-12-14!</p> <p>the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,2
A	<p>US 5 290 605 A (N. SHAPIRA)</p> <p>1 March 1994 (1994-03-01)</p> <p>claims 1-13</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08435

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 981969	A	01-03-2000	DE 19838636 A	02-03-2000
			CN 1251745 A	03-05-2000
			JP 2000086505 A	28-03-2000
WO 9918814	A	22-04-1999	AU 5416998 A	03-05-1999
FR 2749757	A	19-12-1997	EP 0936897 A	25-08-1999
			FR 2749758 A	19-12-1997
			WO 9747278 A	18-12-1997
			JP 2000511923 T	12-09-2000
			US 6110478 A	29-08-2000
US 5290605	A	01-03-1994	IL 90794 A	15-03-1995
			DE 4020874 A	24-01-1991
			IT 1240963 B	27-12-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 00/08435

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/07 A61P39/06 A61P17/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X, P	EP 0 981 969 A (BASF AG) 1. März 2000 (2000-03-01) Ansprüche 1-14 Seite 3, Absatz 19 - Absatz 20 ---	1, 2
X	WO 99 18814 A (QUEST INTERNATIONAL B.V.) 22. April 1999 (1999-04-22) Beispiele 1-3,5 Ansprüche 1-23 ---	1, 2
A	FR 2 749 757 A (LABORATOIRE OENOBIOL SA) 19. Dezember 1997 (1997-12-19) Ansprüche 1-8 --- -/-	1-7

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Siatou, E



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08435

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>ANONYMOUS: "LUTEIN LYCOPENE CAROTENE COMPLEX VEGICAPS" INTERNET ARTICLE, 'Online! 3. März 1998 (1998-03-03), XP002125651 Gefunden im Internet: &lt;URL:http://www.solgar.com/online_referenc e/beta_carotene/lutein.html&gt; 'gefunden am 1999-12-14! das ganze Dokument</p> <p>---</p>	1,2
A	<p>US 5 290 605 A (N. SHAPIRA) 1. März 1994 (1994-03-01) Ansprüche 1-13</p> <p>-----</p>	1-7

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08435

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 981969 A	01-03-2000	DE 19838636 A	02-03-2000
		CN 1251745 A	03-05-2000
		JP 2000086505 A	28-03-2000
WO 9918814 A	22-04-1999	AU 5416998 A	03-05-1999
FR 2749757 A	19-12-1997	EP 0936897 A	25-08-1999
		FR 2749758 A	19-12-1997
		WO 9747278 A	18-12-1997
		JP 2000511923 T	12-09-2000
		US 6110478 A	29-08-2000
US 5290605 A	01-03-1994	IL 90794 A	15-03-1995
		DE 4020874 A	24-01-1991
		IT 1240963 B	27-12-1993